

10/508783

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局(43) 国際公開日  
2003年10月2日 (02.10.2003)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 03/080626 A1(51) 国際特許分類<sup>7</sup>: C07D 498/04, A61K 31/496, 31/551, 31/553, A61P 1/00, 1/04, 1/08, 11/06, 11/14, 13/00, 13/02, 19/02, 25/02, 25/04, 25/06, 29/00, 43/00, 13/10

(74) 代理人: 岸田 正行, 外(KISHIDA, Masayuki et al.); 〒100-0005 東京都千代田区丸の内2丁目6番2号 丸の内八重洲ビル424号 Tokyo (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP03/03487

(22) 国際出願日: 2003年3月24日 (24.03.2003)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:  
特願2002-084758 2002年3月26日 (26.03.2002) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 杏林製薬株式会社 (KYORIN PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒101-8311 東京都千代田区神田駿河台2丁目5番地 Tokyo (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 瀬戸 茂樹 (SETO, Shigeki) [JP/JP]; 〒323-0029 栃木県小山市城北3-4-17 Tochigi (JP). 谷岡 麻生 (TANIOKA, Asao) [JP/JP]; 〒346-0011 埼玉県久喜市青毛4-3-20 Saitama (JP). 池田 真 (IKEDA, Makoto) [JP/JP]; 〒306-0036 茨城県古河市桜町10-49 Ibaraki (JP). 伊澤 成 (IZAWA, Shigeru) [JP/JP]; 〒321-0164 栃木県宇都宮市双葉2-12-12 Tochigi (JP).

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

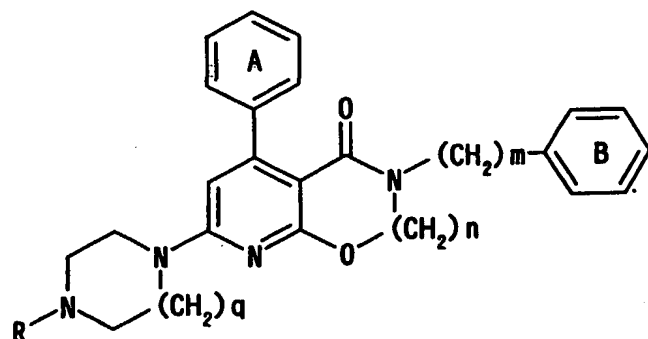
(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:  
— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: FUSED BICYCLIC PYRIDINE DERIVATIVE AS TACHYKININ RECEPTOR ANTAGONIST

(54) 発明の名称: タキキニン受容体拮抗剤としての縮合二環式ピリジン誘導体



(1)

(57) Abstract: A novel fused bicyclic pyridine derivative represented by the following general formula (1), which has an antagonistic effect on tachykinin receptors, especially on an NK1 receptor. It is a fused bicyclic pyridine derivative represented by the general formula (1): (1) (wherein rings A and B each represents a benzene ring optionally having one to three substituents (two adjacent substituents may be bonded to

each other to form a ring) each independently selected among halogen atoms, optionally substituted C<sub>1-6</sub> alkyls, and optionally substituted C<sub>1-6</sub> alkoxy; R represents C<sub>1-6</sub> alkylsulfonyl, C<sub>1-6</sub> alkylcarbonyl, C<sub>1-6</sub> alkoxy carbonyl, or formyl; m is 1 or 2; n is 2 or 3; and q is 1 or 2) or a salt of the derivative.

[続葉有]

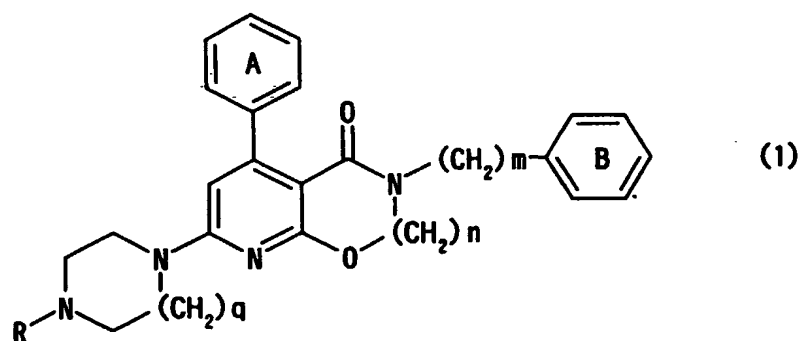
WO 03/080626 A1



(57) 要約:

タキキニン受容体拮抗作用、特にNK1受容体拮抗作用を有する下記一般式(1)で表される新規な縮合二環式ピリジン誘導体を提供する。

一般式(1)



(式中、A環及びB環は、ハロゲン原子、置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ のアルキル基、置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ のアルコキシ基の中からそれぞれ独立して選ばれた1～3個の置換基(隣接する2個の置換基が互いに結合して環を形成していてもよい)を有していてもよいベンゼン環を示し；

Rは $C_1 \sim C_6$ のアルキルスルホニル基、 $C_1 \sim C_6$ のアルキルカルボニル基、 $C_1 \sim C_6$ のアルコキシカルボニル基、又はホルミル基を示し；

mは1又は2を示し；nは2又は3を示し；qは1又は2を示す。)で表される縮合二環式ピリジン誘導体又はその塩。

## 明細書

## タキキニン受容体拮抗剤としての縮合二環式ピリジン誘導体

## 5 技術分野

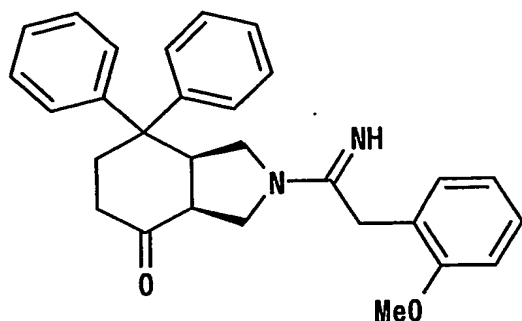
本発明はタキキニン受容体拮抗作用を有する新規な縮合二環式ピリジン誘導体又はその薬理学上許容される塩、水和物、溶媒和物及びその医薬用途に関するものである。

## 10 背景技術

タキキニン（サブスタンスP、ニューロキニンA、ニューロキニンB）は、神経ペプチドの総称であり、生体内に存在するそれぞれの受容体（ニューロキニン1（NK1）、ニューロキニン2（NK2）、ニューロキニン3（NK3））に結合することによって様々な生理活性を発現することが知られている。その中でサブスタンスPは、中枢及び末梢の一次知覚ニューロンの伝達物質として働く他、利尿亢進作用、神経細胞興奮作用、血管透過性亢進作用、血管拡張作用、平滑筋収縮作用、免疫作用等の生理活性を有し、種々の病態（頻尿、尿失禁、嘔吐、炎症、アレルギー、気道疾患、痛み、中枢神経系疾患等）に深く関与していると考えられている。従って、上記の様な種々の病態の予防及び治療薬として優れたタキキニン受容体拮抗作用、特にNK1受容体拮抗作用を有し、かつ優れた安全性、薬効の持続性等を有する化合物の開発が望まれている。

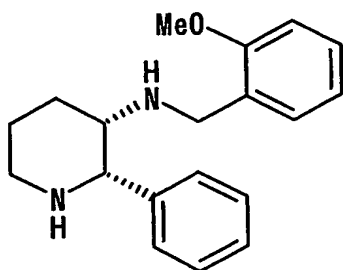
現在、NK1受容体拮抗作用を有する化合物として次の化合物等が開示されている。

25 (1) EP-A-429366号明細書には式：



で表される化合物等が開示されている。

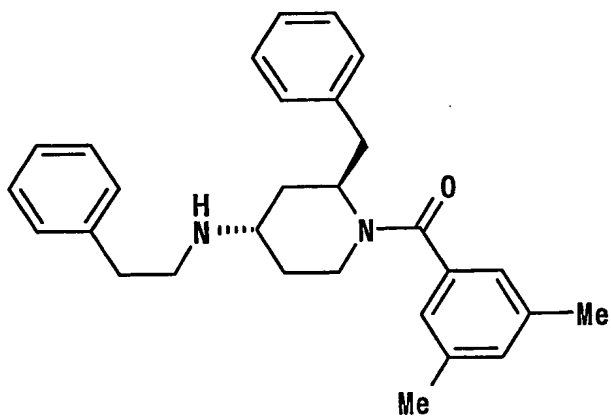
(2) WO 91 / 0 9 8 4 4 号パンフレットには式：



5

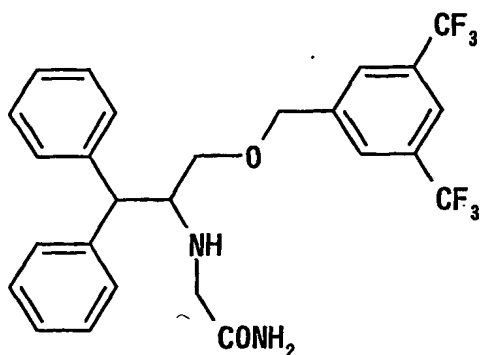
で表される化合物等が開示されている。

(3) EP - A - 5 3 2 4 5 6 号明細書には式：



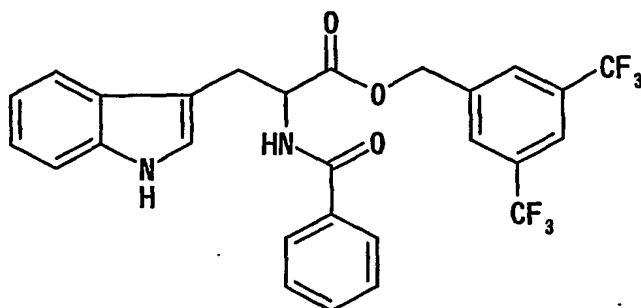
で表される化合物等が開示されている。

10 (4) EP - A - 5 2 2 8 0 8 号明細書には式：



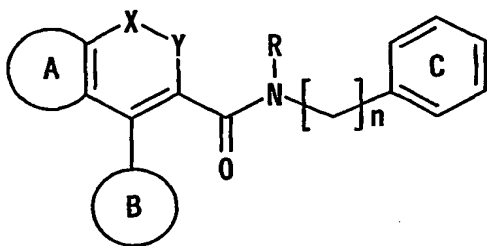
で表される化合物等が開示されている。

(5) WO 93 / 01169 号パンフレットには式：



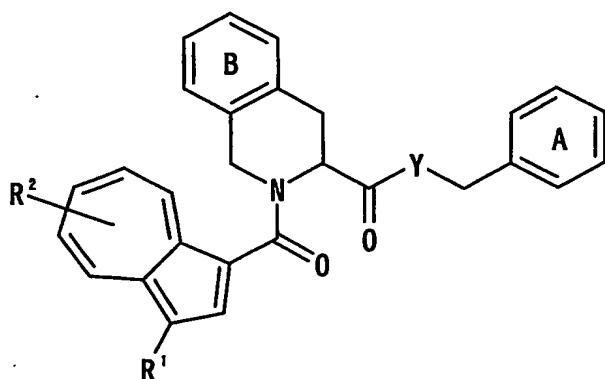
5 で表される化合物等が開示されている。

(6) 特開平 8 - 67678 号公報には式：



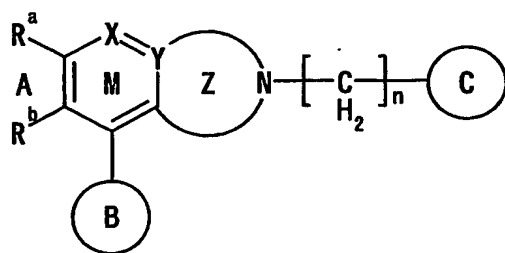
(式中、A 環及び B 環は、同素又は複素環で、その少なくとも一方が複素環；C 環はベンゼン環；R は H 又は炭化水素残基；X 及び Y の一方が -N  
 10 R<sup>1</sup>- (R<sup>1</sup> は H 又は炭化水素残基) 又は -O-、他方が -CO- 又は -CS-、あるいは一方が -N=、他方が =CR<sup>2</sup>- (R<sup>2</sup> は H、ハロゲン、炭化水素残基、アミノ基又はヒドロキシル基)；n は 1 又は 2 を示す。) で表される化合物又はその塩が開示されている。

(7) 特開平 9 - 104674 号公報には式：



(式中、Yはアルキル化又はアシル化されていてもよい窒素原子又は酸素原子を、R<sup>1</sup>は水素原子、低級アルキル基、低級アルカノイル基、窒素原子を含むアルキル基、カルバモイル基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、(4-フェニルピペラジン-1-イル)メチル基を、R<sup>2</sup>は水素原子、低級アルキル基、水酸基を含む低級アルキル基、低級アルカノイル基、低級アルコキシ基を示す。又A環及びB環は置換基を有していてもよいベンゼン環を示す。)で表される化合物が開示されている。

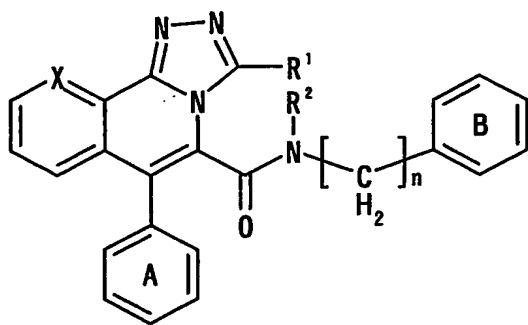
10 (8) 特開平9-263587号公報には式：



(式中、M環は、部分構造-X=Y<として-N=C<、-CO-N<又は-CS-N<を有する複素環；R<sup>a</sup>及びR<sup>b</sup>は共に結合してA環を形成するか、あるいは同一又は異なって水素原子又はM環における置換基；A環及びB環は、それぞれ置換基を有していてもよい同素又は複素環で、その  
15 少なくとも一方が置換基を有していてもよい複素環；C環は置換基を有し

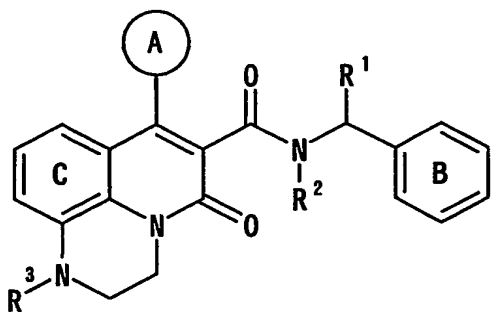
ていてもよい同素又は複素環；Z環は置換されていてもよい環；及びnは1ないし6の整数を示す。）で表される化合物が開示されている。

(9) 特開平11-246559号公報には式：



5 (式中、Xは窒素原子又はCH基；R<sup>1</sup>は水素原子、低級アルキル基、アリール基又はアラルキル基；R<sup>2</sup>は水素原子又は低級アルキル基；A環及びB環は同一又は異なって、置換基を有していてもよいベンゼン環；nは1又は2を示す。)で表される化合物が開示されている。

(10) 特開2000-139834号公報には式：



10

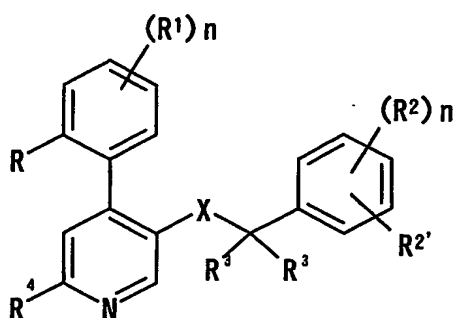
(式中、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>は同一又は異なって水素原子又はC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>のアルキル基を示し、R<sup>3</sup>は水素原子、置換されていてもよいC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>のアルキルカルボニル基、置換されていてもよいC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>のアルキルスルホニル基、置換されていてもよいC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>のアルキル基、置換されていてもよいアリールメチル基及びアルコキシカルボニル基を示し、A環はそれぞれ独立して選ばれた1～3個の置換基（隣接する2個の置換基が互いに結合して環を形成していてもよい）を有していてもよい同素又は複素環を示し、B環は

15

1～5個の置換基（隣接する2個の置換基が互いに結合して環を形成していてもよい）を有していてもよいベンゼン環を示し、C環は1～3個の置換基（隣接する2個の置換基が互いに結合して環を形成していてもよい）を有していてもよいベンゼン環を示す。）で表される化合物が開示されて

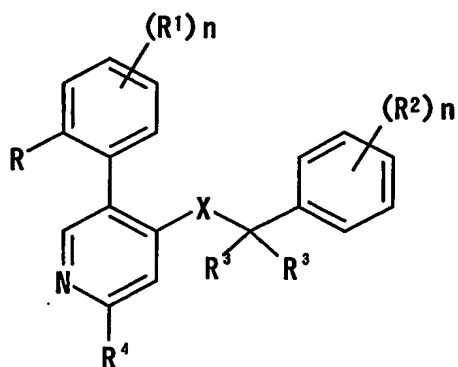
5 いる。

（11）特開2000-247957号公報には式：



（式中、Rは水素原子など；R<sup>1</sup>は水素原子など；R<sup>2</sup>及びR<sup>2'</sup>は水素原子など；R<sup>3</sup>は水素原子など；R<sup>4</sup>は水素原子など；R<sup>5</sup>は水素原子など；R<sup>6</sup>は水素原子など；Xは-C(O)N(R<sup>5</sup>)-など；nは0～4の整数；mは1又は2を示す。）で表される化合物が開示されている。

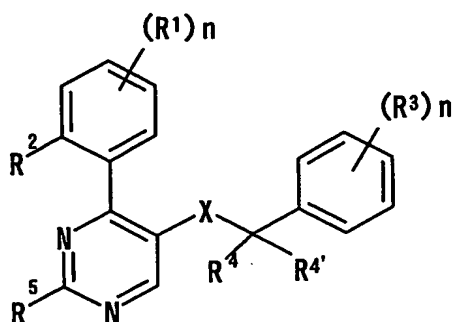
（12）WO00/50401号パンフレットには式：



（式中、Rは水素原子など；R<sup>1</sup>は水素原子など；R<sup>2</sup>は水素原子など；R<sup>3</sup>は水素原子など；R<sup>4</sup>は水素原子など；R<sup>5</sup>は水素原子など；R<sup>6</sup>は水素原子など；Xは-C(O)N(R<sup>5</sup>)-など；nは0～4の整数；mは1又は2を示す。）で表される化合物が開示されている。

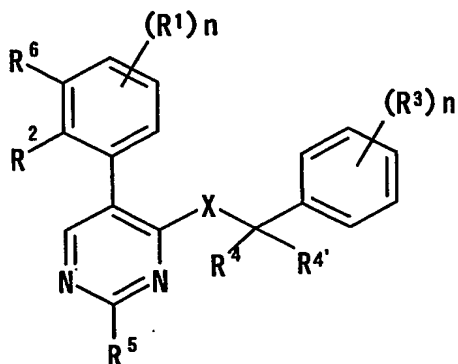


(13) WO 00 73 27 9号パンフレットには式：



(式中、 $R^1$ は水素原子など； $R^2$ は水素原子など； $R^3$ は水素原子など； $R^4$ 及び $R^4'$ は水素原子など； $R^5$ は低級アルキル基など； $n$ は0～2の整数； $X$ は $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{4'})-$ などを示す。)で表される化合物が開示されている。

(14) WO 00 / 73 27 8号パンフレットには式：



(式中、 $R^1$ は水素原子など； $R^2$ は水素原子など； $R^3$ は水素原子など； $R^4$ 及び $R^4'$ は水素原子など； $R^5$ は低級アルキル基など； $R^6$ は水素原子など； $n$ は0～2の整数； $X$ は $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{4'})-$ などを示す。)で表される化合物が開示されている。

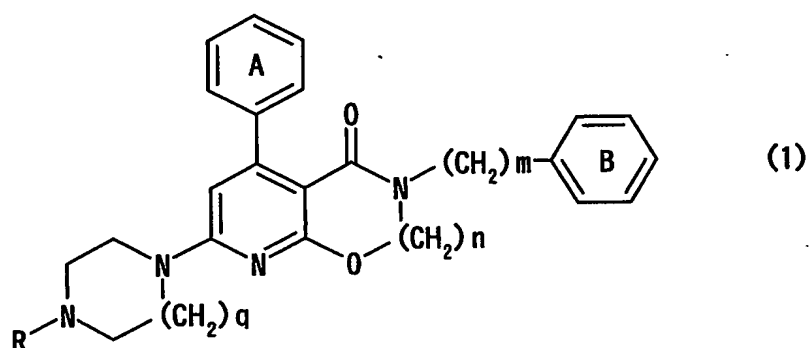
### 発明の開示

15 現在、前記した種々の病態に対する予防又は治療薬として、タキキニン受容体に対して優れた拮抗作用（特にNK1受容体拮抗作用）を有し、かつ安全性、持続性、体内動態、薬理作用等の点からも十分に満足できる医

薬品となり得る化合物は見出されていない。

本発明の目的は、タキキニン受容体に対して優れた拮抗作用、特にNK 1受容体拮抗作用を有する新規な化合物を見出し、タキキニン受容体が関与する種々の病態（頻尿、尿失禁、嘔吐、炎症、アレルギー、気道疾患、  
5 痛み、中枢神経系疾患等）に対する予防又は治療剤を提供することにある。

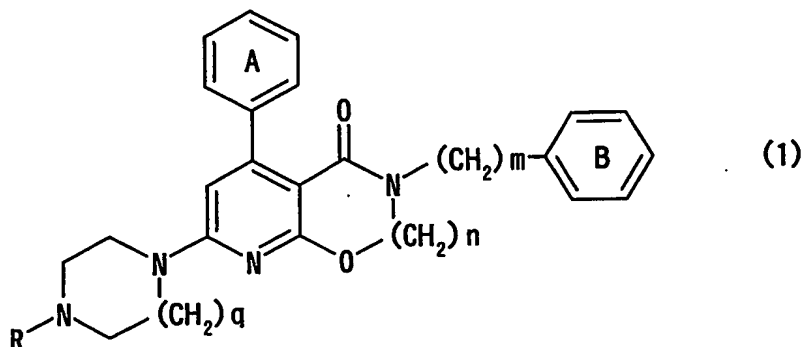
本発明者らは、下記一般式（1）



（式中、A環及びB環は、1～3個の置換基（隣接する2個の置換基が互いに結合して環を形成していてもよい）を有していてもよいベンゼン環を示し；RはC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>のアルキルスルホニル基、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>のアルキルカルボ  
10 ニル基、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>のアルコキシカルボニル基、又はホルミル基を示し；mは1又は2を示し；nは2又は3を示し；qは1又は2を示す。）で表される縮合二環式ピリジン誘導体又はその塩がタキキニン受容体に対して優れた拮抗作用（特にNK 1受容体拮抗作用）を有し、かつタキキニン介在  
15 性疾患の一つである排尿障害に対して、動物実験において優れた効果を示すことを見出し、これらに基づき本発明を完成した。

即ち、本発明は、

(I) 下記一般式（1）

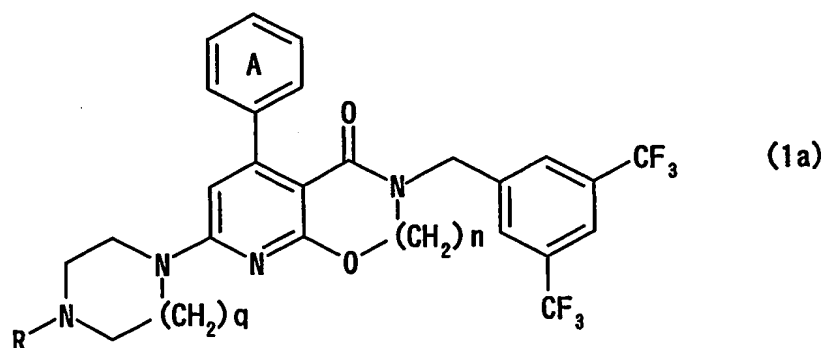


(式中、A環及びB環は、ハロゲン原子、置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ のアルキル基、置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ のアルコキシ基の中からそれぞれ独立して選ばれた1～3個の置換基（隣接する2個の置換基が互いに結合して環を形成していてもよい）を有していてもよいベンゼン環を示し；

Rは $C_1 \sim C_6$ のアルキルスルホニル基、 $C_1 \sim C_6$ のアルキルカルボニル基、 $C_1 \sim C_6$ のアルコキシカルボニル基、又はホルミル基を示し；

mは1又は2を示し；nは2又は3を示し；qは1又は2を示す。）で表される縮合二環式ピリジン誘導体又はその塩、

(II) 下記一般式(1a)



(式中、A環は、ハロゲン原子、置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ のアルキル基、置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ のアルコキシ基の中からそれぞれ独立して選ばれた1～3個の置換基（隣接する2個の置換基が互いに結合して環を形成していてもよい）を有していてもよいベンゼン環を示し；

Rは $C_1 \sim C_6$ のアルキルスルホニル基、 $C_1 \sim C_6$ のアルキルカルボニル基、 $C_1 \sim C_6$ のアルコキシカルボニル基、又はホルミル基を示し；

nは2又は3を示し；qは1又は2を示す。）で表される前記（I）記載の縮合二環式ピリジン誘導体又はその塩、

- 5 (III) 前記一般式（1 a）において、nが3である前記（II）記載の縮合二環式ピリジン誘導体又はその塩、

(IV) 前記一般式（1 a）において、Rがアセチル基であり、nが3である前記（II）記載の縮合二環式ピリジン誘導体又はその塩、

- 10 (V) 前記一般式（1 a）において、Rがアセチル基であり、nが3であり、qが1である前記（II）記載の縮合二環式ピリジン誘導体又はその塩、

(VI) 前記（I）～（V）のいずれかに記載の縮合二環式ピリジン誘導体又はその塩を有効成分として含有することを特徴とするタキキニン受容体拮抗剤、

- 15 (VII) 前記（I）～（V）のいずれかに記載の縮合二環式ピリジン誘導体又はその塩を有効成分として含有することを特徴とするNK1受容体拮抗剤、

(VIII) 前記（I）～（V）のいずれかに記載の縮合二環式ピリジン誘導体又はその塩を有効成分として含有することを特徴とする頻尿、尿失禁等の膀胱機能疾患を含む排尿障害の予防又は治療剤、

- 20 (IX) 前記（I）～（V）のいずれかに記載の縮合二環式ピリジン誘導体又はその塩を有効成分として含有することを特徴とする潰瘍性大腸炎、クローン病を含む消化器疾患の予防又は治療剤、

- 25 (X) 前記（I）～（V）のいずれかに記載の縮合二環式ピリジン誘導体又はその塩を有効成分として含有することを特徴とするX線照射、化学療法剤、妊娠、偏頭痛、術後病、胃腸運動低下又は薬物投与の副作用等によって誘発される嘔吐の予防又は治療剤、

(XI) 前記（I）～（V）のいずれかに記載の縮合二環式ピリジン誘導体又

はその塩を有効成分として含有することを特徴とする喘息、咳、疼痛、偏頭痛、歯痛、リウマチ関節炎等の治療剤に関する。

### 発明を実施するための最良の形態

5 以下に、本発明を詳細に説明する。

#### A環及びB環について

前記一般式(1)中、A環及びB環は、1～3個の置換基(隣接する2個の置換基が互いに結合して環を形成していてもよい)を有していてもよいベンゼン環を示す。A環及びB環の置換基は、環のうち置換可能ないず  
10 れの位置に置換していてもよく、その個数は1～3個程度であっても良い。また、隣接する2個の置換基が互いに結合して環を形成していてもよい。A環及びB環の置換基としては、例えば、ハロゲン原子、置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ のアルキル基、置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ のアルコキシ基が挙げられる。

15 ここで、「ハロゲン原子」には、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子が含まれる。

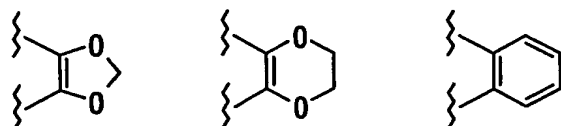
「置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ のアルキル基」としては、1～3個の水素原子がハロゲン原子で置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ のアルキル基が挙げられる。具体的には、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、  
20 イソプロピル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、フルオロメチル基、クロロメチル基、ブロモメチル基、ヨードメチル基、1-フルオロエチル基、1-クロロエチル基、2-クロロエチル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、トリクロロメチル基、2, 2, 2-トリフルオロエチル基が挙げられる。

25 「置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ のアルコキシ基」としては、1～3個の水素原子がハロゲン原子で置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ のアルコキ

シ基が挙げられる。具体的には、例えば、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、イソブトキシ基、sec-ブトキシ基、tert-ブトキシ基、フルオロメトキシ基、クロロメトキシ基、プロモメトキシ基、ヨードメトキシ基、1-フルオロエトキシ基、1-クロロエトキシ基、

- 5 2-フルオロエトキシ基、ジフルオロメトキシ基、トリフルオロメトキシ基、トリクロロメトキシ基、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ基等が挙げられる。

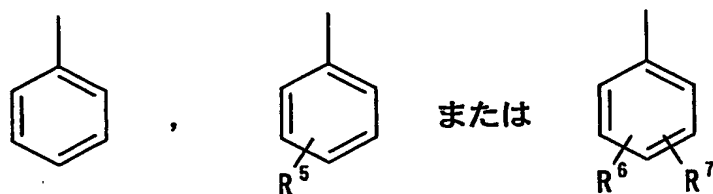
「隣接する2個の置換基が結合して互いに形成していてもよい環」には、



- 10 等が挙げられる。

#### A環について

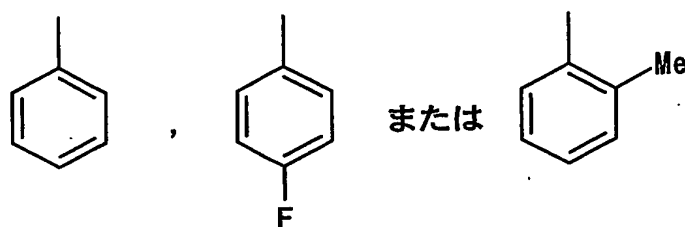
好ましいA環としては、例えば、式



(式中、 $R^5$ 、 $R^6$ 及び $R^7$ は、同一または異なって、フッ素原子、塩素原子

- 15 子、メチル基、エチル基、トリフルオロメチル基、メトキシ基、トリフルオロメトキシ基等を示す。)が挙げられる。

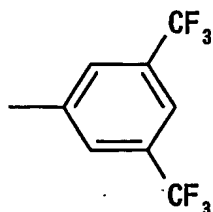
更に好ましいA環としては、式



が挙げられる。

### B環について

好ましいB環としては、式



5 が挙げられる。

### Rについて

RはC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>のアルキルスルホニル基、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>のアルキルカルボニル基、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>のアルコキシカルボニル基、又はホルミル基を示す。

10 ここで、「C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>のアルキルスルホニル基」としては、メチルスルホニル基、エチルスルホニル基、プロピルスルホニル基等が挙げられる。

「C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>のアルキルカルボニル基」としては、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基等が挙げられる。

15 「C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>のアルコキシカルボニル基」としては、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、*t*-ブトキシカルボニル基等が挙げられる。

### mについて

mは1又は2を示し、1であるのが好ましい。

### nについて

nは2又は3を示し、3であるのが好ましい。

20 qについて

qは1又は2を示し、1であるのが好ましい。

本発明の好ましい化合物として、

9 - (4 - アセチルピペラジン - 1 - イル) - 5 - [3, 5 - ピス (トリ

フルオロメチル) ベンジル] - 7 - (2 - メチルフェニル) - 6 - オキソ  
- 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 6 H - ピリド [2, 3 - b] [1, 5]  
オキサゾシン、

5 9 - (4 - アセチルピペラジン - 1 - イル) - 5 - [3, 5 - ビス (トリ  
フルオロメチル) ベンジル] - 7 - (4 - フルオロフェニル) - 6 - オキ  
ソ - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 6 H - ピリド [2, 3 - b] [1, 5]  
オキサゾシン、

10 9 - (4 - アセチルピペラジン - 1 - イル) - 5 - [3, 5 - ビス (トリ  
フルオロメチル) ベンジル] - 6 - オキソ - 7 - フェニル - 2, 3, 4,  
5 - テトラヒドロ - 6 H - ピリド [2, 3 - b] [1, 5] オキサゾシン、  
9 - (4 - アセチルピペラジン - 1 - イル) - 5 - [3, 5 - ビス (トリ  
フルオロメチル) ベンジル] - 7 - (2 - メトキシフェニル) - 6 - オキ  
ソ - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 6 H - ピリド [2, 3 - b] [1, 5]  
オキサゾシン、

15 8 - (4 - アセチルピペラジン - 1 - イル) - 4 - [3, 5 - ビス (トリ  
フルオロメチル) ベンジル] - 6 - (2 - メチルフェニル) - 5 - オキソ  
- 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロピリド [3, 2 - f] [1, 4] オキサゼ  
ピン、

20 9 - (4 - アセチルホモピペラジン - 1 - イル) - 5 - [3, 5 - ビス (トリ  
フルオロメチル) ベンジル] - 7 - (2 - メチルフェニル) - 6 - オキ  
ソ - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 6 H - ピリド [2, 3 - b] [1, 5]  
オキサゾシン、

25 9 - (4 - アセチルホモピペラジン - 1 - イル) - 5 - [3, 5 - ビス (トリ  
フルオロメチル) ベンジル] - 7 - (4 - フルオロフェニル) - 6 - オ  
キソ - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 6 H - ピリド [2, 3 - b] [1,  
5] オキサゾシン、



9 - (4 - アセチルホモピペラジン - 1 - イル) - 5 - [3, 5 - ビス (トリフルオロメチル) ベンジル] - 6 - オキソ - 7 - フェニル - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 6 H - ピリド [2, 3 - b] [1, 5] オキサゾシン、  
8 - (4 - アセチルホモピペラジン - 1 - イル) - 4 - [3, 5 - ビス (トリフルオロメチル) ベンジル] - 6 - (2 - メチルフェニル) - 5 - オキソ - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロピリド [3, 2 - f] [1, 4] オキサゼピン、

5 - [3, 5 - ビス (トリフルオロメチル) ベンジル] - 7 - (2 - メチルフェニル) - 9 - [4 - (メチルスルホニル) ピペラジン - 1 - イル] - 6 - オキソ - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 6 H - ピリド [2, 3 - b] [1, 5] オキサゾシン、

5 - [3, 5 - ビス (トリフルオロメチル) ベンジル] - 7 - (4 - フルオロフェニル) - 9 - [4 - (メチルスルホニル) ピペラジン - 1 - イル] - 6 - オキソ - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 6 H - ピリド [2, 3 - b] [1, 5] オキサゾシン等が例示できる。

#### 塩について

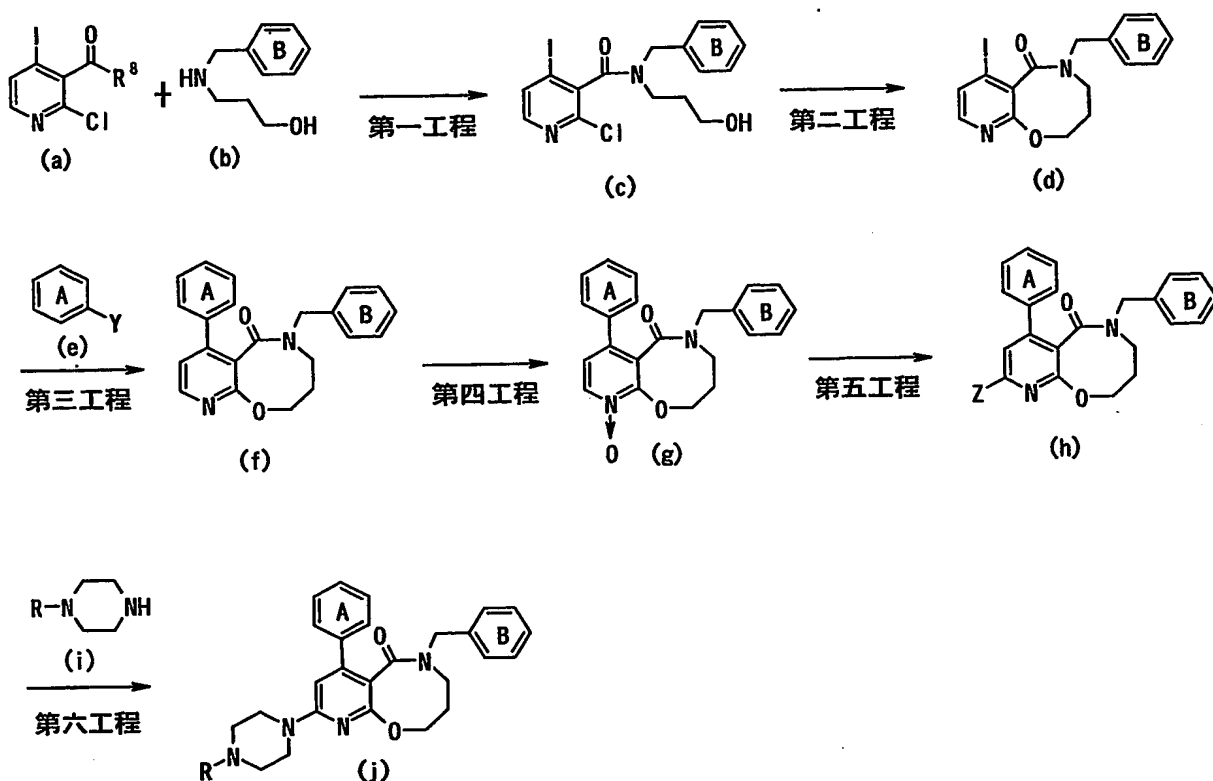
本発明化合物が塩を形成する場合、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸等の無機酸、又は酢酸、マレイン酸、フマル酸、コハク酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、メタンスルホン酸、p - トルエンスルホン酸、サリチル酸、ステアリン酸、パルミチン酸等の有機酸との薬学上許容な塩が例示できる。

本発明化合物又はその塩には、ラセミ体の他に光学活性体、立体異性体又は回転異性体も含まれる。

さらに本発明化合物又はその塩は、水和物又は溶媒和物として存在することもある。上記に具体的に記載した好ましい化合物を含めて、前記一般式 (1 a)

表される縮合二環式ピリジン誘導体又はその塩が形成する任意の水和物及び溶媒和物は、いずれも本発明の範囲に包含される。溶媒和物を形成し得る溶媒としては、メタノール、エタノール、イソプロパノール、アセトン、酢酸エチル、塩化メチレン、ジイソプロピルエーテル等が挙げられる。

- 5 本発明化合物は、種々の合成法によって製造することができる。次に、本発明化合物及びその塩の代表的な製造法について説明する。



(第一工程)

- 10 本工程は、化合物 (a) ( $R^8$ はヒドロキシル基、ハロゲン原子、1-イミダゾリル基、4-ニトロフェノキシ基、コハク酸イミドイルオキシ基、 $C_1 \sim C_6$ のアルコキシ基、ベンジルオキシ基等を示す。)と化合物 (b) (B環は前記に同じ。)を縮合させて、化合物 (c) (B環は前記に同じ。)を製造する工程である。本工程の縮合反応において $R^8$ がヒドロキシル基の場合に用いられる縮合剤としては、ジシクロヘキシルカルボジイミド(D

CC)、3-エチル-1-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミ  
ド塩酸塩(EDCI)又はジメチルイミダゾリニウムクロライド(DMC)  
等が挙げられ、これらは固体状又は適当な溶媒に溶かした溶液として添加  
される。本縮合反応において塩基を用いる場合には、炭酸水素ナトリウム  
5 又は炭酸カリウム等のアルカリ炭酸塩、トリエチルアミン、ジイソプロピ  
ルエチルアミン、N-メチルモルホリン、ジアザピシクロ[5.4.0]  
-7-ウンデセン、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン又は1,8-  
ビス(ジメチルアミノ)ナフタレン等の3級アミン類が例示できる。本縮  
合反応に用いる溶媒としては反応に関与しない不活性な溶媒、例えばN,  
10 N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、ジメチルス  
ルホキシド、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、エチル  
エーテル、ジメトキシエタン、酢酸エチル、ジクロロメタン等が用いられ  
る。本縮合反応は-20℃から80℃で実施することができる。本工程の  
縮合反応においてR<sup>8</sup>がハロゲン原子、1-イミダゾリル基、4-ニトロ  
15 フェノキシ基、コハク酸イミドイルオキシ基等で表されるカルボン酸のハ  
ライド、カルボン酸のイミダゾリド、カルボン酸の活性エステルの場合で  
は、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、4-ジ  
メチルアミノピリジン等の有機塩基、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム  
等の無機塩基の存在下、又は非存在下でN,N-ジメチルホルムアミド、  
20 N,N-ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、  
テトラヒドロフラン、ジオキサン、エチルエーテル、ジメトキシエタン、  
酢酸エチル、トルエン、ジクロロメタン等の溶媒中、-20~80℃で3  
0分から48時間処理することにより実施することができる。本工程の縮  
合反応においてR<sup>8</sup>がC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>のアルコキシ基、ベンジルオキシ基等のエ  
25 ステル残基の場合、トリメチルアルミニウム又はテトライソプロポキシチ  
タン等の存在下又は非存在下で、あるいはp-トルエンスルホン酸等、又

はナトリウムメトキシド、カリウム-tert-ブトキシド、水素化ナトリウム等の酸又は塩基触媒の存在下又は非存在下でN, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、トルエン、キシレン、メシチレン、ピリジン、キノリン、ジクロロメタン等の溶媒中で15~150℃で30分から48時間処理することにより実施することができる。

(第二工程)

本工程は、化合物(c) (B環は前記に同じ。)を環化して化合物(d) (B環は前記に同じ。)を製造する工程である。本工程は、ナトリウム-tert-ブトキシド、カリウム-tert-ブトキシド等の有機塩基または水素化ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、酢酸ナトリウム等の無機塩基の存在下又は非存在下でN, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、トルエン、キシレン、メシチレン、ピリジン、キノリン、ジクロロメタン等の溶媒中で0~150℃で30分から48時間処理することにより実施することができる。

(第三工程)

本工程は、化合物(d) (B環は前記に同じ)と化合物(e) (A環は前記に同じ。Yはハロゲン原子、OSO<sub>2</sub>R<sup>9</sup> (R<sup>9</sup>はハロゲン原子で置換されていても良いC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>のアルキル基)、B(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub> (R<sup>10</sup>は水酸基、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>のアルキル基またはC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>のアルコキシ基またはR<sup>10</sup>は互いに結合して環を形成していても良い。))をパラジウム又はニッケル錯体等の遷移金属触媒下におけるクロスカップリング反応により、化合物(f) (A環及びB環は前記に同じ)を製造する工程である。本反応は、反応に関与しない不活性な溶媒を用いて行うことが好ましく、例えばN, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキ

シド、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジクロロメタン、トルエン、エタノール又は水等が例示できる。これらの溶媒は単独であるいは任意の比で混合して用いられる。本反応に用いられるパラジウム錯体としては、塩化パラジウム、酢酸パラジウム、アセチルアセトナトパラジウム又はテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム等が例示  
5 できる。本反応に用いられるニッケル錯体としては、ビス（アセチルアセトナト）ニッケル、ビス（1，5－シクロオクタジエン）ニッケル又はテトラキス（トリフェニルホスフィン）ニッケル等が例示できる。これらのパラジウム又はニッケル錯体は、化合物（d）に対して0．001～1当  
10 量、好適には0．01～0．1当量の範囲で用いられる。本反応においてパラジウム又はニッケル錯体に対するリガンドを用いる場合には、トリフェニルホスフィン、トリーオートリルホスフィン、トリー２－フリルホスフィン、1，2－ビス（ジフェニルホスフィノ）エタン、1，1’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン又は2，2’－ビス（ジフェニルホ  
15 スフィノ）－1，1’－ピナフチル等が例示できる。これらのリガンドは、パラジウム又はニッケル錯体に対して0．2～5当量、好適には0．3～3当量の範囲で用いられる。本反応は適当な塩基の存在下に行うことが好ましく、例えばトリエチルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N－メチルモルホリン、ピリジン、ルチジン、コリジン等の  
20 有機塩基、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸カルシウム、炭酸セシウム又はリン酸三カリウム等の無機塩基が例示できる。これらの塩基は化合物（d）に対して1～20当量、好適には2～10当量の範囲で用いられる。本工程のクロスカップリング反応は、15～150℃、好適には50～120℃で30分～24時間処理することにより実  
25 施することができる。

（第四工程）

本工程は、化合物（f）（A環及びB環は前記に同じ）のピリジン環の窒素を酸化して、化合物（g）（A環及びB環は前記に同じ）を製造する工程である。本工程は化合物（f）に対して、過酸化物（例えば、m-クロロ過安息香酸、過酸化水素水、過酢酸等）を1～10等量、好適には1  
5 ～2等量を用いて-20℃～80℃、好適には0～30℃で30分～72時間処理することにより実施することができる。用いる溶媒には、例えばジクロロメタン、トルエン、酢酸エチル、ジメトキシエタン、エチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、N，N-ジメチルホルムアミド、N，N-ジメチルアセトアミド等が例示できる。

#### 10 （第五工程）

本工程は化合物（g）（A環及びB環は前記に同じ。）のN-オキシドを足がかりにして、Z（Zはハロゲン原子を示す。）を導入して化合物（h）を製造する工程である。本工程は例えばZが塩素原子の場合、クロル化剤として、例えばオキシ塩化リン、ピバロイルクロリド、オキザリルクロリド等を化合物（g）に対して1～20等量、好適には2～10等量用いて、  
15 15～120℃、好適には80～120℃で30分～24時間処理することにより実施することができる。本反応に塩基を用いる場合には、例えばトリエチルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、ピリジン、ルチジン、コリジン等が例示できる。溶  
20 媒を用いる場合、反応に関与しない不活性な溶媒、例えば、ジクロロメタン、キシレン、トルエン、ジオキサン、テトラヒドロフラン等が用いられる。

#### （第六工程）

本工程は、化合物（h）（Z，A環及びB環は前記に同じ）と化合物（i）  
25 （Rは前記に同じ）を反応させて、化合物（j）（R，A環及びB環は前記に同じ）を製造する工程である。本反応は、化合物（i）を化合物（h）

に対して1～20当量用いて塩基の存在下あるいは非存在下で80～200℃、好適には120～150℃で30分～24時間処理することにより実施することができる。塩基を用いる場合、適当な塩基として例えばトリエチルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メ  
5 チルモルホリン、ピリジン、ルチジン、コリジン、N, N-ジメチルアニリン等の有機塩基、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸カルシウム、炭酸セシウム又はリン酸三カリウム等の無機塩基が例示できる。溶媒を用いる場合には、反応に関与しない不活性な溶媒、例えば、  
10 ラン、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、キシレン、トルエン、エタノール又は水等が用いられる。

本発明化合物(1)は通常分離手段(例えば抽出、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等)によって単離、精製することができる。又、得られた化合物が塩を形成する様な場合には、通常の方法あるいはそれに準ずる  
15 方法(例えば中和等)によって各種の塩を製造することができる。

本発明化合物(1)もしくはその塩は、タキキニン受容体拮抗剤、NK1受容体拮抗剤、頻尿、尿失禁等の膀胱機能疾患を含む排尿障害の予防又は治療剤、潰瘍性大腸炎、クローン病を含む消化器疾患の予防又は治療剤、  
X線照射、化学療法剤、妊娠、偏頭痛、術後病、胃腸運動低下又は薬物投  
20 与の副作用等によって誘発される嘔吐の予防又は治療剤、X線照射、化学療法剤、妊娠、偏頭痛、術後病、胃腸運動低下又は薬物投与の副作用等によって誘発される嘔吐の予防又は治療剤、喘息、咳、疼痛、偏頭痛、歯痛、  
リュウマチ関節炎等の治療剤として有用である。

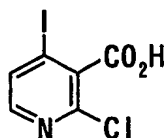
本発明化合物(1)もしくはその塩は、単独で、または一種以上の製剤  
25 上許容される補助剤と共に医薬組成物として用いることができ、薬理学上許容される担体、賦形剤(例えば、デンプン、乳糖、リン酸カルシウム、

炭酸カルシウム等)、滑沢剤(例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウムタルク、ステアリン酸等)、結合剤(例えば、デンプン、結晶セルロース、カルボキシメチルセルロース、アラビアゴム、ポリビニルピロリドン、アルギン酸等)、崩壊剤(例えば、タルク、カルボキシメチルセルロースカルシウム等)、希釈剤(例えば、生理食塩水、グルコース、マンニトール、ラクトース等の水溶液等)等と混合し、通常の方法により錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、細粒剤、アンプル剤又は注射剤等の形態で経口的又は非経口的に投与することができる。投与量は本発明化合物(1)又はその塩の種類、投与ルート、患者の年齢、症状等により異なるが、例えば人を含む哺乳動物に対して本発明化合物(1)又はその塩として0.0001~300mg/kg/日である。投与は例えば1日1回又は数回に分割して投与する。

### 実施例

以下、実施例、参考例および試験例に基づいて本発明をより詳細に説明する。また、本発明化合物(1)の製造に用いる原料化合物の中にも新規化合物が含まれているので、原料化合物の製造例についても参考例として説明する。本発明化合物は、下記実施例に記載の化合物に限定されるものではなく、本発明の範囲を逸脱しない範囲で変化させても良い。

### ＜参考例1＞



リチウムジイソプロピルアミドのテトラヒドロフラン溶液(ジイソプロピルアミン(14.6mL)をテトラヒドロフラン(200mL)で希釈して、-20℃においてn-ブチルリチウム(69.5mL、1.5mo



1 / L ヘキサン溶液)を加えた後、 $-20^{\circ}\text{C}$ で30分間攪拌して調整した。)に、2-クロロ-3-ヨードピリジン (23.8 g) のテトラヒドロフラン (100 mL) 溶液を $-78^{\circ}\text{C}$ で加えた後、5時間攪拌した。反応液に炭酸ガスを1時間バブリングした後、水を加えて室温まで昇温した。2 mL  
 5 0.1 / L 塩酸 (200 mL) を加えて  $\text{pH}=1$  とした後、テトラヒドロフラン-酢酸エチル (1 : 1 v / v) で抽出して、無水硫酸ナトリウム上乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣に酢酸エチルを加えて結晶化させて、結晶を濾取すると、2-クロロ-4-ヨードニコチン酸が得られた (22.7 g、81%)。

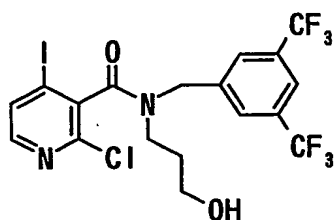
10 MS (EI)  $m/z$  : 283 ( $\text{M}^+$ )

HRMS (EI) :  $\text{C}_6\text{H}_3\text{ClINO}_2$  として

計算値 : 282.8897

実測値 : 282.8896

# 15 <参考例 2>



塩化チオニル (20 mL) に2-クロロ-4-ヨードニコチン酸 (参考例1の化合物 ; 8.40 g) 及びN,N-ジメチルホルムアミド (3滴) を加えて $100^{\circ}\text{C}$ で3時間攪拌した。反応液を減圧留去して黄色残渣を得  
 20 た。

3-(3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジルアミノ)プロパノール(特開平9-263585号公報に記載の方法により調整した; 10.7 g) 及びトリエチルアミン (20.6 mL) をテトラヒドロフラン (1

50 mL) に溶かし、上記黄色残渣のテトラヒドロフラン (50 mL) 溶液を氷冷下に加えて、更に 1 時間攪拌後、室温で 2 時間攪拌した。反応液に水を加えて酢酸エチルで抽出して、抽出液を無水硫酸ナトリウム上乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : n-ヘキサン = 3 : 1) にて精製すると、N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2-クロロ-N-(3-ヒドロキシプロピル)-4-ヨードニコチン酸アミドが得られた (15.4 g、92%)。

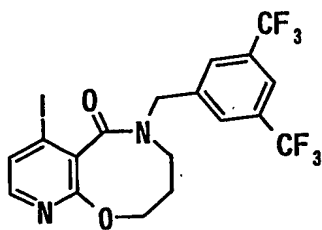
MS (EI)  $m/z$  : 566 ( $M^+$ )

10 HRMS (EI) :  $C_{18}H_{14}ClF_6N_2O_2$ として

計算値：565.9693

実測値：5 6 5. 9 7 3 1

### ＜参考例 3＞



N-〔3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル〕-2-クロロ-N-(3-ヒドロキシプロピル)-4-ヨードニコチン酸アミド(参考例2の化合物; 6.86g)をテトラヒドロフラン(60mL)に溶かして、氷冷下で水素化ナトリウム(581mg、60%オイル懸濁)を加えて30分攪拌後、室温まで昇温して1時間攪拌した。反応液に氷冷下で水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウム上乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:n-ヘキサン=2:1)にて精製する

と、5-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-7-ヨード  
6-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-6H-ピリド[2, 3-b]  
[1, 5]オキサゾシンが得られた(2.69g, 42%)。

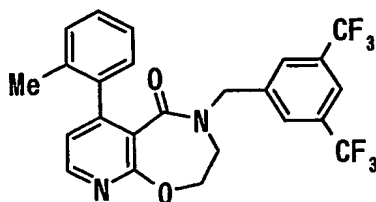
MS (EI)  $m/z$ : 530 ( $M^+$ )

5 HRMS (EI):  $C_{18}H_{13}F_6IN_2O_2$ として

計算値: 529.9926

実測値: 529.9907

#### <参考例4>



10

塩化チオニル(2.0 mL)に2-クロロ-4-(2-メチルフェニル)  
ニコチン酸(参考例9の化合物; 670 mg)及びN, N-ジメチルホル  
ムアミド(2滴)を加えて1時間加熱還流した。反応液を減圧留去して無  
色残渣を得た。

15 3-(3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジルアミノ)プロパノ  
ール(特開平9-263585号公報に記載の方法により調整した; 81  
8 mg)及びトリエチルアミン(1.9 mL)をテトラヒドロフラン(8  
mL)に溶かし、上記黄色残渣のテトラヒドロフラン(2 mL)溶液を氷  
冷下で加えて、更に1時間攪拌後、室温で1時間攪拌した。反応液を酢酸  
20 エチルで希釈して、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、20%クエン酸  
水溶液、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウム上乾燥した。溶媒  
を留去して得られた残渣をテトラヒドロフラン(8 mL)に溶解し、氷冷  
下でカリウム-t-ブトキシド(365 mg)を加えて1時間攪拌後、室

温で更に1時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈した後、水及び飽和食塩水で順次洗浄して無水硫酸ナトリウム上乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：n-ヘキサン＝2：1）にて精製すると、4-[3, 5-ビス（トリフルオロメチル）ベンジル]-6-(2-メチルフェニル)-5-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロピリド[3, 2-f][1, 4]オキサゼピンが得られた（590mg、45%）。

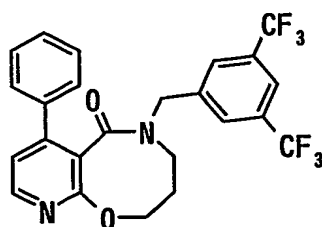
MS (EI)  $m/z$  : 480 ( $M^+$ )

HRMS (EI) :  $C_{24}H_{18}F_6N_2O_2$  として

10 計算値 : 480.1272

実測値 : 480.1293

# <参考例5>



15 5-[3, 5-ビス（トリフルオロメチル）ベンジル]-7-オード6-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-6H-ピリド[2, 3-b][1, 5]オキサゾシン（参考例3の化合物；1.00g）にフェニルボロン酸（417mg）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（132mg）、トルエン（10mL）、1, 4-ジオキサン（5mL）及び2mol/L炭酸ナトリウム水溶液（10mL）を加えてアルゴン気流下で7時間加熱攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈して、2mol/L炭酸ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウム上乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣をイソプロパノールから再結晶すると、5-[3,

20

5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-6-オキソ-7-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-6H-ピリド[2,3-b][1,5]オキサゾシンが得られた(729mg、80%)。

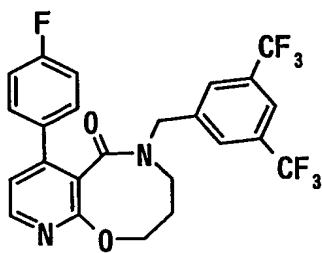
MS (EI)  $m/z$ : 480 ( $M^+$ )

5 HRMS (EI):  $C_{24}H_{18}F_6N_2O_2$ として

計算値: 480.1272

実測値: 480.1286

<参考例6>



10

参考例5と同様の方法により、5-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-7-ヨード6-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-6H-ピリド[2,3-b][1,5]オキサゾシン(参考例3の化合物; 300mg)及び4-フルオロフェニルボロン酸(143mg)から、

15 5-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-7-(4-フルオロフェニル)-6-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-6H-ピリド[2,3-b][1,5]オキサゾシンが得られた(284mg、100%)。

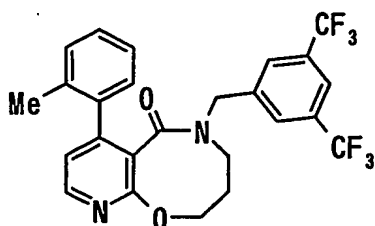
MS (EI)  $m/z$ : 498 ( $M^+$ )

20 HRMS (EI):  $C_{24}H_{17}F_7N_2O_2$ として

計算値: 498.1178

実測値: 498.1168

## &lt;参考例 7&gt;



参考例 5 と同様の方法により、5-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-7-ヨード6-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-6H-ピリド[2,3-b][1,5]オキサゾシン(参考例 3 の化合物; 300 mg) 及び 2-メチルフェニルボロン酸(116 mg) から、5-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-7-(2-メチルフェニル)-6-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-6H-ピリド[2,3-b][1,5]オキサゾシンが得られた(278 mg, 99%)。

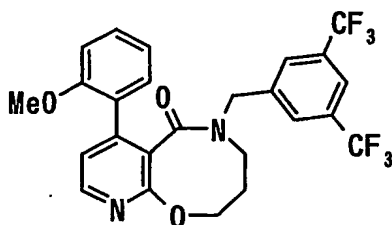
10 MS (EI)  $m/z$ : 494 ( $M^+$ )

HRMS (EI):  $C_{25}H_{20}F_6N_2O_2$  として

計算値: 494.1429

実測値: 494.1441

## 15 &lt;参考例 8&gt;



参考例 5 と同様の方法により、5-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-7-ヨード6-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-6H-ピリド[2,3-b][1,5]オキサゾシン(参考例 3 の化合物; 2.00 g) 及び 2-メトキシフェニルボロン酸(690 mg) から、

5- [3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル] -7-(2-メトキシフェニル) -6-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-6H-ピリド [2, 3-b] [1, 5] オキサゾシンが得られた (1.65 g、86%)。

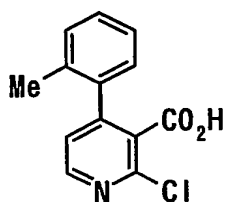
5 MS (EI)  $m/z$  : 510 ( $M^+$ )

HRMS (EI) :  $C_{25}H_{20}F_6N_2O_3$  として

計算値 : 510.1378

実測値 : 510.1397

10 <参考例 9>



参考例 5 と同様の方法により、2-クロロ-4-ヨードニコチン酸 (参考例 1 の化合物 ; 5.67 g) 及び 2-メチルフェニルボロン酸 (3.00 g) から、2-クロロ-4-(2-メチルフェニル)ニコチン酸が得られた (4.44 g、90%)。

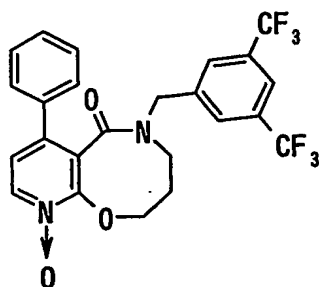
MS (EI)  $m/z$  : 247 ( $M^+$ )

HRMS (EI) :  $C_{13}H_{10}ClNO_2$  として

計算値 : 247.0400

実測値 : 247.0410

<参考例 10>



5- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) ベンジル] -6-オキソー  
 7-フェニル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-6H-ピリド [2, 3-  
 b] [1, 5] オキサゾシン (参考例 5 の化合物 ; 729 mg) を塩化メ  
 5 チレン (10 mL) に溶解した後、3-クロロ過安息香酸 (524 mg)  
 を加えて室温で24時間攪拌した。反応液をシリカゲルカラムクロマトグ  
 ラフィー (酢酸エチル:メタノール=5:1) にて精製すると、5- [3,  
 5-ビス (トリフルオロメチル) ベンジル] -6-オキソー7-フェニル  
 -2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-6H-ピリド [2, 3-b] [1, 5]  
 10 オキサゾシン 10-オキシドが得られた (411 mg, 54%)。

MS (FAB<sup>+</sup>)  $m/z$ : 497 (M+H<sup>+</sup>)

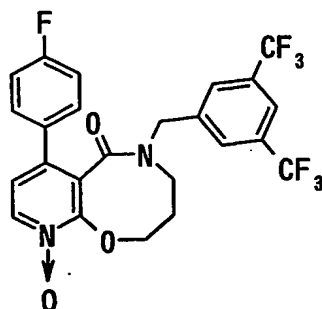
HRMS (FAB<sup>+</sup>): C<sub>24</sub>H<sub>19</sub>F<sub>6</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>として

計算値: 497.1300

実測値: 497.1291

15

# <参考例 11>



参考例 10 と同様の方法により、5- [3, 5-ビス (トリフルオロメ



チル) ベンジル] - 7 - (4 - フルオロフェニル) - 6 - オキソ - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 6 H - ピリド [2, 3 - b] [1, 5] オキサゾシン (参考例 6 の化合物 ; 272 mg) から、5 - [3, 5 - ビス (トリフルオロメチル) ベンジル] - 7 - (4 - フルオロフェニル) - 6 - オキソ - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 6 H - ピリド [2, 3 - b] [1, 5] オキサゾシン 10 - オキシドが得られた (119 mg, 42%)。

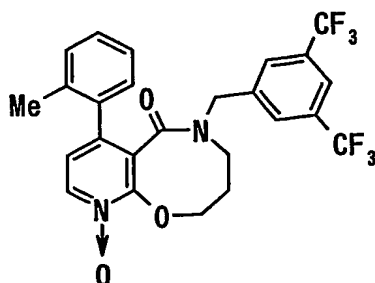
MS (FAB<sup>+</sup>)  $m/z$  : 515 (M+H<sup>+</sup>)

HRMS (FAB<sup>+</sup>) : C<sub>24</sub>H<sub>18</sub>F<sub>7</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>として

計算値 : 515.1206

10 実測値 : 515.1230

# <参考例 12>



参考例 10 と同様の方法により、5 - [3, 5 - ビス (トリフルオロメチル) ベンジル] - 7 - (2 - メチルフェニル) - 6 - オキソ - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 6 H - ピリド [2, 3 - b] [1, 5] オキサゾシン (参考例 7 の化合物 ; 270 mg) から、5 - [3, 5 - ビス (トリフルオロメチル) ベンジル] - 7 - (2 - メチルフェニル) - 6 - オキソ - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 6 H - ピリド [2, 3 - b] [1, 5] オキサゾシン 10 - オキシドが得られた (231 mg, 83%)。

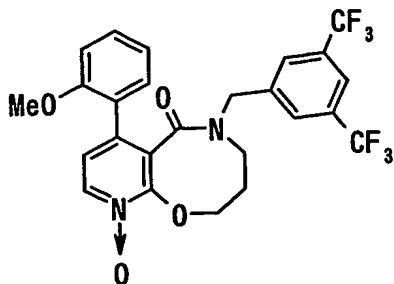
MS (FAB<sup>+</sup>)  $m/z$  : 511 (M+H<sup>+</sup>)

HRMS (FAB<sup>+</sup>) : C<sub>25</sub>H<sub>21</sub>F<sub>6</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>として

計算値：511.1456

実測値：511.1469

<参考例13>



5

参考例10と同様の方法により、5-[3,5-ビス(トリフルオロメ  
チル)ベンジル]-7-(2-メトキシフェニル)-6-オキソ-2,3,  
4,5-テトラヒドロ-6H-ピリド[2,3-b][1,5]オキサゾ  
シン(参考例8の化合物; 1.58g)から、5-[3,5-ビス(トリ  
フルオロメチル)ベンジル]-7-(2-メトキシフェニル)-6-オキ  
ソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-6H-ピリド[2,3-b][1,  
5]オキサゾシン 10-オキシドが得られた(1.34g、82%)。

10

MS (FAB<sup>+</sup>)  $m/z$ : 527 (M+H<sup>+</sup>)

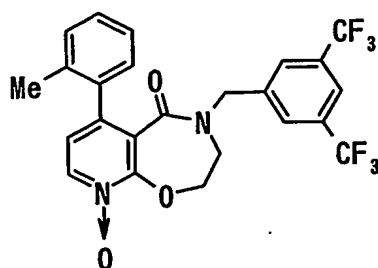
HRMS (FAB<sup>+</sup>): C<sub>25</sub>H<sub>21</sub>F<sub>6</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>として

15

計算値：527.1406

実測値：527.1412

<参考例14>



参考例 10 と同様の方法により、4-[3, 5-ビス (トリフルオロメ  
チル) ベンジル] - 6 - (2-メチルフェニル) - 5-オキソ-2, 3,  
4, 5-テトラヒドロピリド [3, 2-f] [1, 4] オキサゼピン (参  
5 考例 4 の化合物 ; 530 mg) から、4-[3, 5-ビス (トリフルオロ  
メチル) ベンジル] - 6 - (2-メチルフェニル) - 5-オキソ-2, 3,  
4, 5-テトラヒドロピリド [3, 2-f] [1, 4] オキサゼピン 10  
-オキシドが得られた (333 mg、61%)。

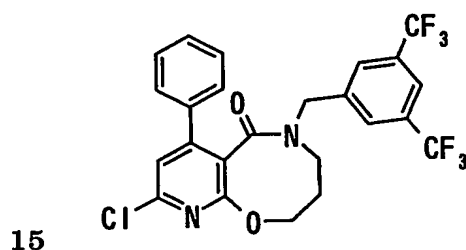
MS (FAB<sup>+</sup>)  $m/z$  : 497 (M+H<sup>+</sup>)

10 HRMS (FAB<sup>+</sup>) : C<sub>24</sub>H<sub>19</sub>F<sub>6</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>として

計算値 : 497.1300

実測値 : 497.1311

#### <参考例 15>



15 5-[3, 5-ビス (トリフルオロメチル) ベンジル] - 6-オキソ-  
7-フェニル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-6H-ピリド [2, 3-  
b] [1, 5] オキサゾシン 10-オキシド (参考例 10 の化合物 ; 40  
0 mg) をオキシ塩化リン (1.5 mL) に加えて1時間加熱還流した。

溶媒を留去して得られた残渣に酢酸エチルを加えて結晶化させると、5-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-9-クロロ-6-オキソ-7-フェニル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-6H-ピリド[2, 3-b][1, 5]オキサゾシンが得られた(440mg、99%)。

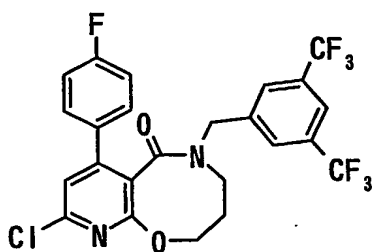
5 MS (EI)  $m/z$ : 514 ( $M^+$ )

HRMS (EI):  $C_{24}H_{17}ClF_6N_2O_2$ として

計算値: 514.0883

実測値: 514.0865

10 <参考例16>



参考例15と同様の方法により、5-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-7-(4-フルオロフェニル)-6-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-6H-ピリド[2, 3-b][1, 5]オキサゾシン 10-オキシド(参考例11の化合物; 114mg)から、5-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-9-クロロ-7-(4-フルオロフェニル)-6-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-6H-ピリド[2, 3-b][1, 5]オキサゾシンが得られた(118mg、100%)。

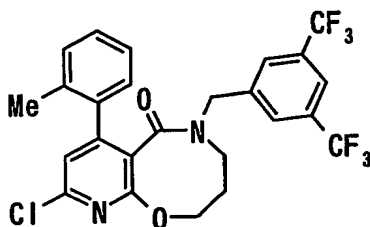
20 MS (EI)  $m/z$ : 532 ( $M^+$ )

HRMS (EI):  $C_{24}H_{16}ClF_7N_2O_2$ として

計算値: 532.0798

実測値: 532.0801

## &lt;参考例 17&gt;



参考例 15 と同様の方法により、5-[3,5-ビス(トリフルオロメ  
 5 チル)ベンジル]-7-(2-メチルフェニル)-6-オキソ-2,3,  
 4,5-テトラヒドロ-6H-ピリド[2,3-b][1,5]オキサゾ  
 シン 10-オキシド(参考例 12 の化合物; 220 mg) から、5-[3,  
 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-9-クロロ-7-(2-メ  
 チルフェニル)-6-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-6H-ピ  
 10 リド[2,3-b][1,5]オキサゾシンが得られた(228 mg、1  
 00%)。

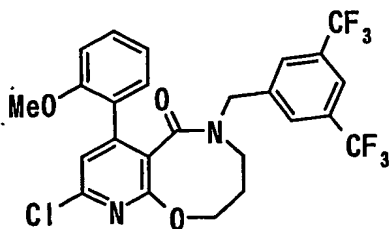
MS (EI)  $m/z$ : 528 ( $M^+$ )

HRMS (EI):  $C_{25}H_{19}ClF_6N_2O_2$  として

計算値: 528.1039

15 実測値: 528.1063

## &lt;参考例 18&gt;



参考例 15 と同様の方法により、5-[3,5-ビス(トリフルオロメ  
 20 チル)ベンジル]-7-(2-メトキシフェニル)-6-オキソ-2,3,

4, 5-テトラヒドロ-6H-ピリド[2, 3-b][1, 5]オキサゾ  
シン 10-オキシド(参考例13の化合物; 1.25 g)から、5-[3,  
5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-9-クロロ-7-(2-メ  
トキシフェニル)-6-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-6H-  
5 ピリド[2, 3-b][1, 5]オキサゾシンが得られた(1.29 g、  
100%)。

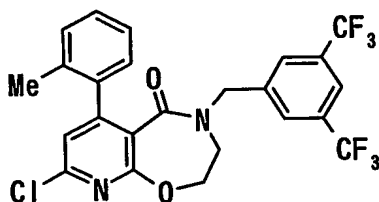
MS (EI)  $m/z$ : 544 ( $M^+$ )

HRMS (EI):  $C_{25}H_{19}ClF_6N_2O_3$ として

計算値: 544.0988

10 実測値: 544.0980

<参考例19>



参考例15と同様の方法により、4-[3, 5-ビス(トリフルオロメ  
15 チル)ベンジル]-6-(2-メチルフェニル)-5-オキソ-2, 3,  
4, 5-テトラヒドロピリド[3, 2-f][1, 4]オキサゼピン 10  
-オキシド(参考例14の化合物; 310 mg)から、4-[3, 5-ビ  
ス(トリフルオロメチル)ベンジル]-8-クロロ-6-(2-メチルフェ  
ニル)-5-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロピリド[3, 2-  
20 f][1, 4]オキサゼピン 10-オキシドが得られた(320 mg、1  
00%)。

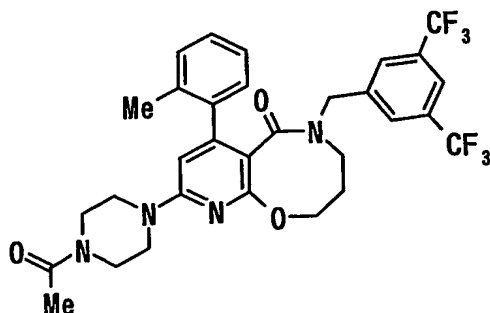
MS (EI)  $m/z$ : 514 ( $M^+$ )

HRMS (EI):  $C_{24}H_{17}ClF_6N_2O_2$ として

計算値：514.0883

実測値：514.0840

### <実施例1>



5

5-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-9-クロロ-7-(2-メチルフェニル)-6-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-6H-ピリド[2,3-b][1,5]オキサゾシン(参考例17の化合物; 100mg)及び1-アセチルピペラジン(73.0mg)の混合物を150℃で5時間攪拌した。残留物に水を加えて酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウム上乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:メタノール=10:1)にて精製すると、9-(4-アセチルピペラジン-1-イル)-5-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-7-(2-メチルフェニル)-6-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-6H-ピリド[2,3-b][1,5]オキサゾシンが得られた(44.6mg, 38%)。

10

15

MS(EI)  $m/z$ : 620 ( $M^+$ )

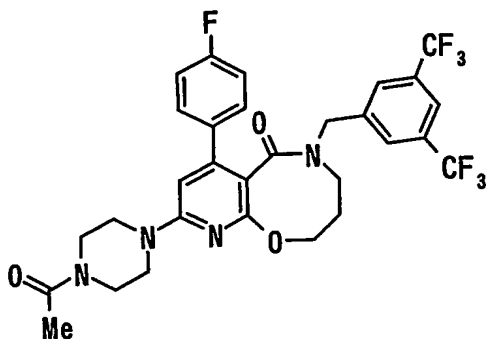
HRMS(EI):  $C_{31}H_{30}F_6N_4O_3$ として

計算値: 620.2222

20

実測値: 620.2224

### <実施例2>



実施例 1 と同様の方法により、5-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-9-クロロ-7-(4-フルオロフェニル)-6-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-6H-ピリド[2, 3-b][1, 5]オキサゾシン(参考例 16 の化合物; 100 mg) 及び 1-アセチル  
 5 ピペラジン(73.0 mg) から、9-(4-アセチルピペラジン-1-イル)-5-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-7-(4-フルオロフェニル)-6-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-6H-ピリド[2, 3-b][1, 5]オキサゾシンが得られた(50.9  
 10 mg、43%)。

MS (EI)  $m/z$ : 624 ( $M^+$ )

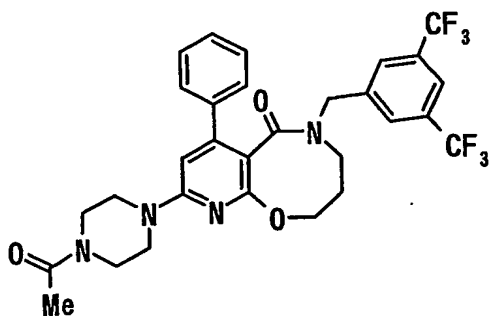
HRMS (EI):  $C_{30}H_{27}F_7N_4O_3$  として

計算値: 624.1971

実測値: 624.1954

15

### <実施例 3>





実施例 1 と同様の方法により、5-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-9-クロロ-6-オキソ-7-フェニル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-6H-ピリド[2, 3-b][1, 5]オキサゾシン(参考例 15 の化合物; 52.0 mg) 及び 1-アセチルピペラジン(38.8 mg) から、9-(4-アセチルピペラジン-1-イル)-5-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-6-オキソ-7-フェニル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-6H-ピリド[2, 3-b][1, 5]オキサゾシンが得られた(32.8 mg, 54%)。

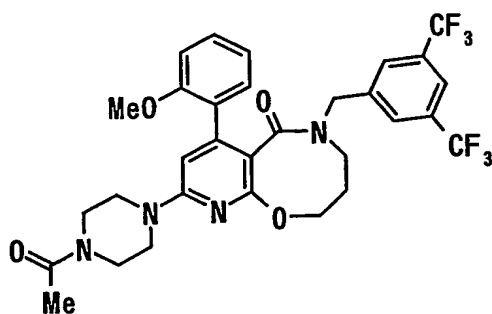
MS (EI)  $m/z$ : 606 ( $M^+$ )

10 HRMS (EI):  $C_{30}H_{28}F_6N_4O_3$  として

計算値: 606.2066

実測値: 606.2047

#### <実施例 4>



15

実施例 1 と同様の方法により、5-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-9-クロロ-7-(2-メトキシフェニル)-6-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-6H-ピリド[2, 3-b][1, 5]オキサゾシン(参考例 18 の化合物; 82.0 mg) 及び 1-アセチルピペラジン(57.7 mg) から、9-(4-アセチルピペラジン-1-イル)-5-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-7-(2-メトキシフェニル)-6-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ

20

－6H－ピリド[2, 3－b][1, 5]オキサゾシンが得られた(48.2mg、50%)。

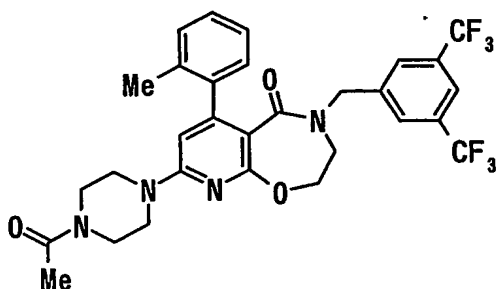
MS (EI)  $m/z$ : 636 ( $M^+$ )

HRMS (EI):  $C_{31}H_{30}F_6N_4O_4$ として

5 計算値: 636.2171

実測値: 636.2140

### <実施例5>



- 10 実施例1と同様の方法により、4-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]－8-クロロ－6-(2-メチルフェニル)－5-オキソ－2, 3, 4, 5-テトラヒドロピリド[3, 2-f][1, 4]オキサゼピン(参考例19の化合物; 51.5mg)及び1-アセチルピペラジン(38.5mg)から、8-(4-アセチルピペラジン-1-イル)－4-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]－6-(2-メチルフェニル)－5-オキソ－2, 3, 4, 5-テトラヒドロピリド[3, 2-f][1, 4]オキサゼピンが得られた(6.0mg、10%)。

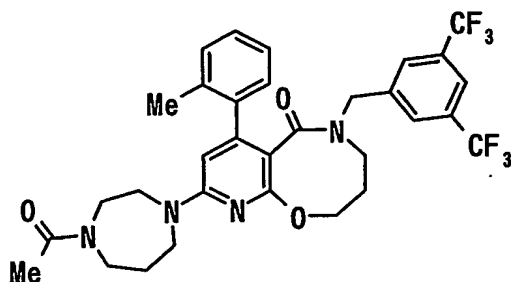
MS (EI)  $m/z$ : 606 ( $M^+$ )

HRMS (EI):  $C_{30}H_{28}F_6N_4O_3$ として

20 計算値: 606.2066

実測値: 606.2022

## &lt;実施例 6&gt;



5 5- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) ベンジル] -9-クロロ-  
 7-(2-メチルフェニル)-6-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒド  
 ロ-6H-ピリド [2, 3-b] [1, 5] オキサゾシン (参考例 17 の  
 化合物; 100 mg) 及び 1-(t-ブトキシカルボニル) ホモピペラジ  
 ン (95.0 mg) の混合物を 150℃ で 5 時間攪拌した。残渣を氷冷し  
 て、3 mol/L 塩化水素-酢酸エチル (1 mL) を加えて、室温で 1 時  
 10 間攪拌した。溶媒を留去して得られた残留物をテトラヒドロフラン (1 m  
 L) に溶解し、トリエチルアミン (0.2 mL) 及び無水酢酸 (0.1 m  
 L) を氷冷下で加えて 1 時間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加えて水で  
 洗浄後、無水硫酸ナトリウム上乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣を  
 シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル: メタノール = 10:  
 1) にて精製すると、9-(4-アセチルホモピペラジン-1-イル)-  
 15 5-[3, 5-ビス (トリフルオロメチル) ベンジル] -7-(2-メチ  
 ルフェニル)-6-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-6H-ピリ  
 ド [2, 3-b] [1, 5] オキサゾシンが得られた (42.7 mg, 3  
 6%)。

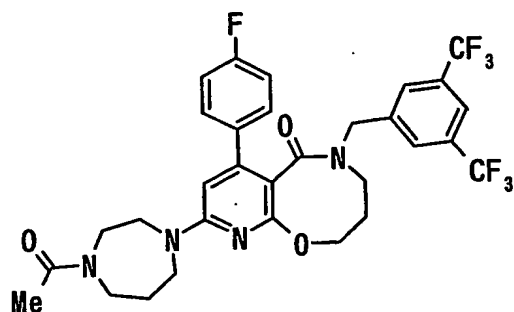
MS (EI)  $m/z$ : 634 ( $M^+$ )

20 HRMS (EI):  $C_{32}H_{32}F_6N_4O_3$  として

計算値: 634.2379

実測値: 634.2381

## &lt;実施例 7&gt;



実施例 6 と同様の方法により、5-[3, 5-ビス(トリフルオロメチ  
 5 ル)ベンジル]-9-クロロ-7-(4-フルオロフェニル)-6-オキ  
 ソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-6H-ピリド[2, 3-b][1,  
 5]オキサゾシン(参考例 16 の化合物; 80.0 mg)、1-(*t*-ブ  
 トキシカルボニル)ホモピペラジン(75.1 mg) 及び無水酢酸(70  
 10  $\mu$ L) から、9-(4-アセチルホモピペラジン-1-イル)-5-[3,  
 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-7-(4-フルオロフェニ  
 ル)-6-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-6H-ピリド[2,  
 3-b][1, 5]オキサゾシンが得られた(33.4 mg, 35%)。

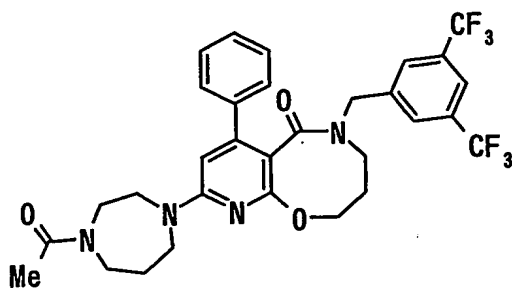
MS (EI)  $m/z$ : 638 ( $M^+$ )

HRMS (EI):  $C_{31}H_{29}F_7N_4O_3$  として

15 計算値: 638.2128

実測値: 638.2144

## &lt;実施例 8&gt;



実施例 1 と同様の方法により、5-〔3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル〕-9-クロロ-6-オキソ-7-フェニル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-6H-ピリド〔2, 3-b〕〔1, 5〕オキサゾシン  
 5 (参考例 15 の化合物; 52.0 mg)、1-(t-ブトキシカルボニル)ホモピペラジン(50.6 mg) 及び無水酢酸(50  $\mu$ L) から、9-(4-アセチルホモピペラジン-1-イル)-5-〔3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル〕-6-オキソ-7-フェニル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-6H-ピリド〔2, 3-b〕〔1, 5〕オキサゾシンが得  
 10 られた(31.7 mg、51%)。

MS (EI)  $m/z$ : 620 ( $M^+$ )

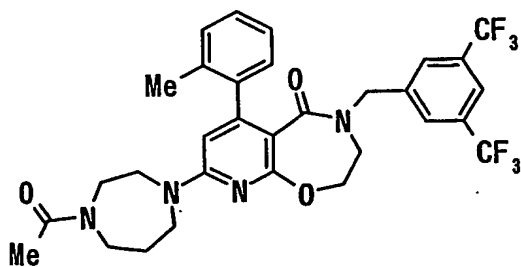
HRMS (EI):  $C_{31}H_{30}F_6N_4O_3$  として

計算値: 620.2222

実測値: 620.2197

15

### <実施例 9>



実施例 1 と同様の方法により、4-〔3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル〕-9-クロロ-6-オキソ-7-フェニル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-6H-ピリド〔2, 3-b〕〔1, 5〕オキサゾシンが得

ル) ベンジル] - 8 - クロロ - 6 - (2 - メチルフェニル) - 5 - オキソ  
 - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロピリド [3, 2 - f] [1, 4] オキサ  
 ゼピン (参考例 17 の化合物; 51.5 mg)、1 - (t - ブトキシカル  
 ボニル) ホモピペラジン (50.1 mg) 及びアセチルクロリド (0.1  
 5 mL) から、8 - (4 - アセチルホモピペラジン - 1 - イル) - 4 - [3,  
 5 - ビス (トリフルオロメチル) ベンジル] - 6 - (2 - メチルフェニル)  
 - 5 - オキソ - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロピリド [3, 2 - f] [1,  
 4] オキサゼピンが得られた (6.7 mg, 11%)。

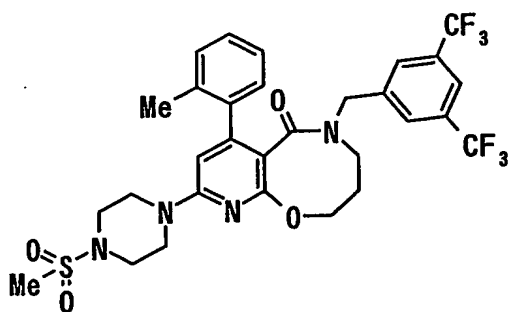
MS (EI)  $m/z$ : 620 ( $M^+$ )

10 HRMS (EI):  $C_{31}H_{30}F_6N_4O_3$  として

計算値: 620.2222

実測値: 620.2230

# <実施例 10>



15

実施例 6 と同様の方法により、5 - [3, 5 - ビス (トリフルオロメチ  
 ル) ベンジル] - 9 - クロロ - 7 - (2 - メチルフェニル) - 6 - オキソ  
 - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 6H - ピリド [2, 3 - b] [1, 5]  
 オキサゾシン (参考例 17 の化合物; 65.0 mg)、1 - (t - ブトキ  
 20 シカルボニル) ピペラジン (57.5 mg) 及びメチルスルホニルクロリ  
 ド (50  $\mu$ L) から、5 - [3, 5 - ビス (トリフルオロメチル) ベンジ  
 ル] - 7 - (2 - メチルフェニル) - 9 - [4 - (メチルスルホニル) ピ

ペラジン-1-イル]-6-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-6  
H-ピリド[2, 3-b][1, 5]オキサゾシンが得られた(46.7  
mg、58%)。

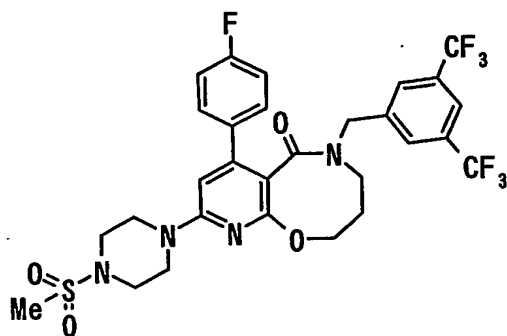
MS (EI)  $m/z$ : 656 ( $M^+$ )

5 HRMS (EI):  $C_{30}H_{30}F_6N_4O_4S$ として

計算値: 656.1892

実測値: 656.1876

### <実施例 11>



10

実施例 6 と同様の方法により、5-[3, 5-ビス(トリフルオロメチ  
ル)ペンジル]-9-クロロ-7-(4-フルオロフェニル)-6-オキ  
ソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-6H-ピリド[2, 3-b][1,  
5]オキサゾシン(参考例 16 の化合物; 80.0 mg)、1-(*t*-ブ  
トキシカルボニル)ピペラジン(70.0 mg)及びメチルスルホニルク  
ロリド(60  $\mu$ L)から、5-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ペ  
ンジル]-7-(4-フルオロフェニル)-9-[4-(メチルスルホニ  
ル)ピペラジン-1-イル]-6-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒド  
ロ-6H-ピリド[2, 3-b][1, 5]オキサゾシンが得られた(2  
20 3.5 mg、24%)。

MS (EI)  $m/z$ : 660 ( $M^+$ )

HRMS (EI) :  $C_{29}H_{27}F_7N_4O_4S$ として

計算値 : 660.1641

実測値 : 660.1633

次に本発明化合物について、有用性を裏付ける成績を試験例によって示

5 す。

### <試験例>

#### (1) NK1 受容体拮抗試験

S. Dionらの方法（「ライフサイエンス(Life Sciences)」41  
10 巻、2269頁（1987年））を一部改変して用いた。

モルモットを打撲後、頸動脈より脱血し回腸を摘出した。摘出した回腸  
は、マグヌス管内に1gの負荷をかけて懸垂した。標本の反応は等張性に  
記録した。栄養液は、Tyrode液を用い、 $O_2$  95%、 $CO_2$  5%の混  
合ガスを通気、液温は32℃とした。実験は、モルモット回腸をマグヌス  
15 管内に懸垂後、20分間平衡化した後開始した。被検化合物非存在下のサ  
ブスタンスPの濃度反応曲線をコントロールとした。被検化合物のNK1  
受容体拮抗作用は、少なくとも3濃度の被検化合物を10分間前処置し、  
その後累積的に適用したサブスタンスPの濃度反応曲線より求めた。Kb  
値は、Schildの方法（「ブリティッシュ・ジャーナル・オブ・ファ  
20 ーマコロジー(Brit. J. Pharmacol.)」14巻、48頁（1959年））に  
より求め、その結果を表1に記した。

Tyrode液の組成は以下の通りとした。 $NaCl$  ; 136.9,  $KCl$  ; 2.7,  $CaCl_2 \cdot 2H_2O$  ; 2.5,  $MgCl_2 \cdot 6H_2O$  ; 1.0,  $NaH_2PO_4 \cdot 2H_2O$  ; 0.4,  $NaHCO_3$  ; 11.9, gluc  
25 ose ; 11.1 (mmol/L)



表 1

実施例 No.	Kb (nmol/L)
1	0.0888
2	0.0847
6	0.294
TAK-637*	0.269

\* 特開平 9 - 2 6 3 5 8 5 号公報の実施例 1 8 に記載の化合物

表 1 より、本発明化合物 (1) 又はその塩が、優れた NK 1 受容体拮抗  
5 作用を示すことが分かる。

## (2) モルモットシストメトリー試験

J S. P e t e r s o n らの方法 (「ジャーナル・オブ・ファーマコロ  
ジカル・メソッズ(J. Pharmacol. Methods)」 2 1 巻、 2 3 1 頁 (1 9 8 9  
10 年) ) を一部改変して用いた。

モルモットをハロタン麻酔下、第 1 0 胸髄を切断した。その後、両側輸  
尿管を結紮し腎臓側を切断した。膀胱丁部にポリエチレンカテーテルを挿  
入し、生理食塩液注入路及び膀胱内圧測定路とした。モルモットをボール  
マンケージに拘束し 2 時間以上放置した。その後、膀胱カテーテルより室  
15 温の生理食塩液を 6 m L / h r の流速で膀胱内に注入しシストメトリーを  
施行した。有効膀胱容量が安定した後、被検化合物を頸静脈より静脈内投  
与した。有効膀胱容量は排尿から排尿までの間に注入した生理食塩液の容  
量とし、被検化合物の効果は被検化合物投与前 3 0 分の膀胱容量平均値と  
投与後 3 0 分毎の膀胱容量平均値より増加率を求め、その結果を表 2 に記  
20 した。

表 2

被検化合物	投与量(i. v.) mg/kg	膀胱容量増加率 (%)
実施例1記載化合物	0.3	32.2
TAK-637*	0.3	12.0
	1	23.8
	3	20.5

\* 特開平9-263585の実施例18に記載の化合物

表2より、本発明化合物(1)又はその塩が、効力および最大効果においてTAK-637よりも優れた有効膀胱容量増加作用を示すことが分かる。

#### 産業上の利用分野

本発明は新規な縮合二環式ピリジン誘導体又はその塩に、優れたタキキニン受容体拮抗作用を有することを見出したものである。

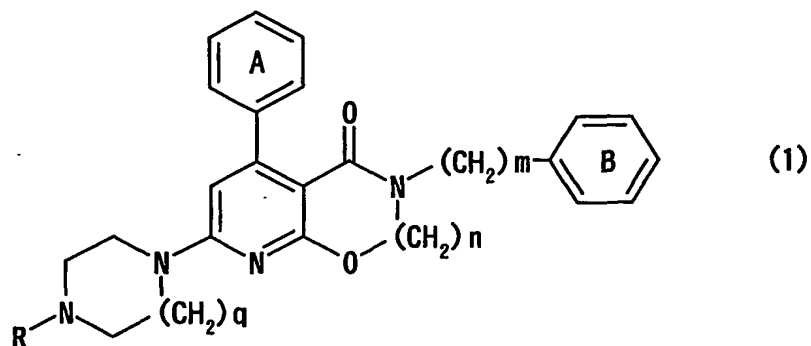
中でも特に本発明化合物はNK1受容体拮抗作用を有するものであることが明らかとなった。更に、本発明化合物は、上記の試験例によって従来化合物より優れた有用性があることが確認された。

すなわち脊髄切断モルモットを用いたシストメトリーによる有効膀胱容量増加作用の測定によって、タキキニン介在性疾患の一つである排尿障害に対する効果を確認したところ、公知の化合物TAK-637と比較して、本発明化合物はより優れた薬理的効果を示ものであることが確認された。すなわち、本発明化合物はより少ない投与量で、従来の化合物TAK-637と同程度の薬理効果を示し、また同一投与量で比較すると従来の化合物TAK-637より優れた薬理効果を示し、且つ最大効果においてTAK-637より優れている。

さらにまた、本発明化合物及びその塩は、毒性も低く安全である。従って、本発明化合物及びその塩は、タキキニン受容体拮抗剤及び排尿障害治療剤等として高い有用性を有するものである。

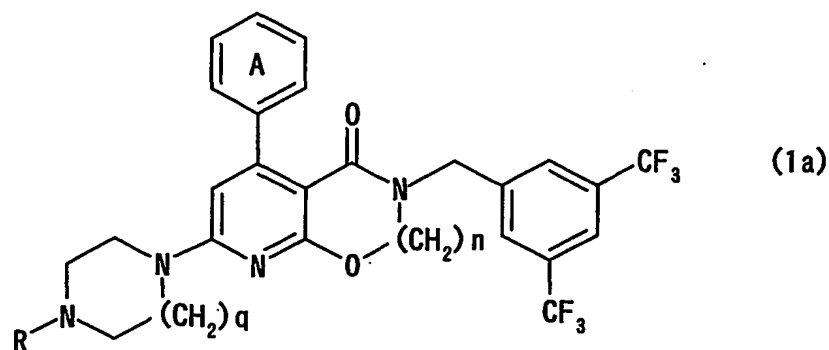
## 請求の範囲

## 1. 下記一般式 (1)



- 5 (式中、A環及びB環は、ハロゲン原子、置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ のアルキル基、置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ のアルコキシ基の中からそれぞれ独立して選ばれた1～3個の置換基（隣接する2個の置換基が互いに結合して環を形成していてもよい）を有していてもよいベンゼン環を示し；
- 10 Rは $C_1 \sim C_6$ のアルキルスルホニル基、 $C_1 \sim C_6$ のアルキルカルボニル基、 $C_1 \sim C_6$ のアルコキシカルボニル基、又はホルミル基を示し；
- mは1又は2を示し；nは2又は3を示し；qは1又は2を示す。）で表される縮合二環式ピリジン誘導体又はその塩。

## 15 2. 下記一般式 (1a)



(式中、A環は、ハロゲン原子、置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ のアルキル基、置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ のアルコキシ基の中からそれぞれ独立して選ばれた1～3個の置換基(隣接する2個の置換基が互いに結合して環を形成していてもよい)を有していてもよいベンゼン環を示し;

- 5 Rは $C_1 \sim C_6$ のアルキルスルホニル基、 $C_1 \sim C_6$ のアルキルカルボニル基、 $C_1 \sim C_6$ のアルコキシカルボニル基、又はホルミル基を示し;  
nは2又は3を示し;qは1又は2を示す。)で表される請求項1記載の縮合二環式ピリジン誘導体又はその塩。

- 10 3. 前記一般式(1a)において、nが3である請求項2記載の縮合二環式ピリジン誘導体又はその塩。

4. 前記一般式(1a)において、Rがアセチル基であり、nが3である請求項2記載の縮合二環式ピリジン誘導体又はその塩。

15

5. 前記一般式(1a)において、Rがアセチル基であり、nが3であり、qが1である請求項2記載の縮合二環式ピリジン誘導体又はその塩。

6. 請求項1ないし5のいずれか1項に記載の縮合二環式ピリジン誘導体又はその塩を有効成分として含有することを特徴とするタキキニン受容体拮抗剤。

20

7. 請求項1ないし5のいずれか1項に記載の縮合二環式ピリジン誘導体又はその塩を有効成分として含有することを特徴とするNK1受容体拮抗剤。

25

8. 請求項 1 ないし 5 のいずれか 1 項に記載の縮合二環式ピリジン誘導体又はその塩を有効成分として含有することを特徴とする頻尿、尿失禁等の膀胱機能疾患を含む排尿障害の予防又は治療剤。

5 9. 請求項 1 ないし 5 のいずれか 1 項に記載の縮合二環式ピリジン誘導体又はその塩を有効成分として含有することを特徴とする潰瘍性大腸炎、クローン病を含む消化器疾患の予防又は治療剤。

10 10. 請求項 1 ないし 5 のいずれか 1 項に記載の縮合二環式ピリジン誘導体又はその塩を有効成分として含有することを特徴とする X 線照射、化学療法剤、妊娠、偏頭痛、術後病、胃腸運動低下又は薬物投与の副作用等によって誘発される嘔吐の予防又は治療剤。

15 11. 請求項 1 ないし 5 のいずれか 1 項に記載の縮合二環式ピリジン誘導体又はその塩を有効成分として含有することを特徴とする喘息、咳、疼痛、偏頭痛、歯痛、リウマチ関節炎等の治療剤。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Publication No.  
PCT/JP03/03487

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> C07D498/04, A61K31/496, 31/551, 31/553, A61P1/00, 1/04,  
1/08, 11/06, 11/14, 13/00, 13/02, 19/00, 25/02, 25/04,  
25/06, 29/00, 43/00, 13/10

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> C07D498/04, A61K31/496, 31/551, 31/553

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 6147071 A (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.), 14 November, 2000 (14.11.00), & CN 1140172 A & JP 9-263585 A	1-11
A	EP 652218 A1 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.), 10 May, 1995 (10.05.95), & CA 2135440 A & US 5585385 A & JP 8-67678 A	1-11
A	WO 97/24356 A1 (JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.), 10 July, 1997 (10.07.97), & EP 843679 A1 & NO 9802405 A & US 6251894 B1 & JP 2000-506503 A	1-11

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:  
 "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance  
 "E" earlier document but published on or after the international filing date  
 "I" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)  
 "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means  
 "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention  
 "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone  
 "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art  
 "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
05 June, 2003 (05.06.03)Date of mailing of the international search report  
17 June, 2003 (17.06.03)Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> C07D498/04, A61K31/496, 31/551, 31/553, A61P1/00, 1/04, 1/08, 11/06, 11/14, 13/00, 13/02, 19/00, 25/02, 25/04, 25/06, 29/00, 43/00, 13/10

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> C07D498/04, A61K31/496, 31/551, 31/553

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	US 6147071 A (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.) 2000.11.14 & CN 1140172 A & JP 9-263585 A	1-11
A	EP 652218 A1 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.) 1995.05.10 & CA 2135440 A & US 5585385 A & JP 8-67678 A	1-11
A	WO 97/24356 A1 (JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.) 1997.07.10 & EP 843679 A1 & NO 9802405 A & US 6251894 B1 & JP 2000-506503 A	1-11

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

05.06.03

国際調査報告の発送日

17.06.03

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

谷尾 忍



4P

9550

電話番号 03-3581-1101 内線 3491